

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

Handwritten marks: a circled 'C' and 'HJ'.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-59056

(43) 公開日 平成5年(1993)3月9日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 473/22		8415-4C		
473/06		8415-4C		
473/20		8415-4C		
// A 6 1 K 31/52	ACV			
	ACX	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平4-38120

(22) 出願日 平成4年(1992)2月25日

(31) 優先権主張番号 特願平3-29796

(32) 優先日 平3(1991)2月25日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 鈴木 文夫

静岡県三島市富士見台18-4

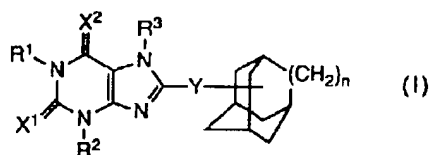
(72) 発明者 島田 純一

静岡県駿東郡清水町伏見270-1

(54) 【発明の名称】 キサンチン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式 (I)



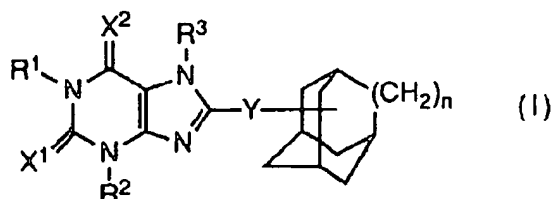
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、アリルまたはプロパルギルを表わし、 $R^3$  は水素または低級アルキルを表わし、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって、酸素または硫黄原子を表わし、 $Y$  は単結合またはアルキレンを表わし、 $n$  は0または1を表わす) で表わされるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【効果】 式 (I) またはその薬理的に許容される塩は、アデノシン $A_1$  受容体に対し選択的に拮抗作用を示し、利尿剤および腎保護剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

\* 【化1】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、アリルまたはプロパルギルを表わし、 $R^3$  は水素または低級アルキルを表わし、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって、酸素または硫黄原子を表わし、 $Y$  は単結合またはアルキレンを表わし、 $n$  は0または1を表わす) で表わされるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、利尿作用および腎保護作用を有する新規キサンチン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 8-(1-アダマンチル)-1,3,7-トリメチルキサンチンがTetrahedron Lett., 27, 6337(1986)に記載されているが、その薬理作用については知られ※

※ていない。また、8-(1-アダマンチル)-1,3-ジプロピルキサンチンがアデノシン $A_1$ 拮抗作用を有していることがJ. Med. Chem., 33, 1906(1990)に記載されている。

【0003】

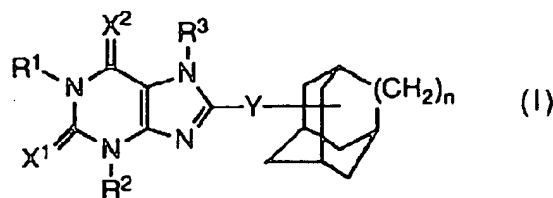
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、アデノシン受容体拮抗薬で特に選択的にアデノシン $A_1$ 受容体拮抗作用を有する化合物が、強い利尿、腎保護作用を有するという知見のもとに、新規キサンチン誘導体を提供することにある。

【0004】

20 【課題を解決するための手段】 本発明により式(1)

【0005】

【化2】



【0006】 (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、アリルまたはプロパルギルを表わし、 $R^3$  は水素または低級アルキルを表わし、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって、酸素または硫黄原子を表わし、 $Y$  は単結合またはアルキレンを表わし、 $n$  は0または1を表わす) で表わされるキサンチン誘導体〔以下、化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様である〕またはその薬理的に許容される塩が提供される。

【0007】 化合物(1)の各基の定義において、低級アルキルは、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を包含する。またアルキレンは、直鎖または分岐状の炭素数1~4の、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を包含する。

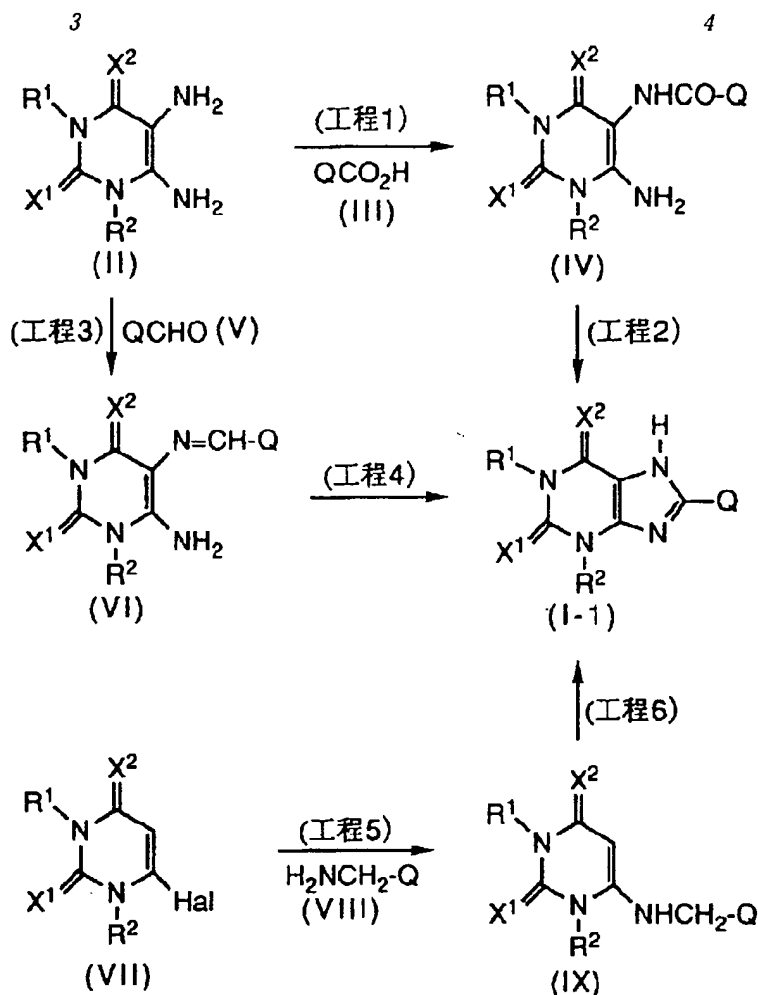
【0008】 化合物(1)の薬理上許容される塩は薬理上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機

30 アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(1)の薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

40 【0009】 次に化合物(1)の製造法について説明する。化合物(1)において、 $R^3$  が水素である化合物(I-1)は、次の反応工程に従い得ることができる。

【0010】

【化3】



【0011】（式中、Qは、

【0012】

【化4】



【0013】（式中、Yおよびnは前記と同義である）を、Halは塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子を表わし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記と同義である）

工程1：公知の方法（例えば、特開昭59-42383号公報）に準じて得られるウラシル誘導体（II）とカルボン酸（III）あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物（IV）を得ることができる。

【0014】ここでカルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド類、p-ニトロフェニルエステル、N-オキシシロハク酸イミドエステル等の活性エステル類、市販の酸無水物類あるいは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用い生成さ

れる酸無水物類、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノイソブチルエステル等との混合酸無水物類などがあげられる。

【0015】反応は、化合物（III）を用い、無溶媒で50～200℃に加熱することによって行うこともできるが、反応性誘導体として反応させる場合は、ペプチド化学で常用される方法に準じて実施することができる。例えば、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび必要により水等が適宜選択され、反応温度は-80～50℃で行われ、0.5～24時間で反応は終了する。また必要により、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤あるいはピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基の共存下に行うことが反応を有利に実施出来る場合もある。また反応性誘導体は反応系中に生成させ単離せずに用いてもよい。

工程2：化合物（IV）を塩基の存在下（A法）、脱水剤での処理（B法）または加熱（C法）により閉環した目的化合物（I-1）を得ることができる。

【0016】A法で好適に使用される塩基としては、水

酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が例示される。反応溶媒は、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが単独もしくは混合して用いられ、反応は室温から180℃で、通常10分～6時間で終了する。

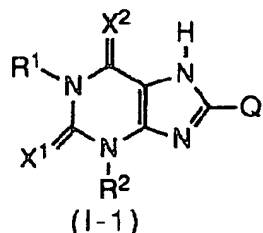
【0017】B法における脱水剤としては、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リンが用いられ、無溶媒あるいは、塩 10 化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒中、室温から180℃で行なわれ、通常0.5～12時間で終了する。

【0018】C法は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ダウサーモA（ダウケミカル社）等の極性溶媒中、50～200℃に加熱することにより化合物（I-1）を得ることができる。

工程3：化合物（II）とアルデヒド（V）を、例えば酢酸とメタノール、エタノール等の低級アルコール類との混 20 合溶媒中、-20～100℃で反応させることによりシッフ塩基（VI）を得ることができる。

工程4：化合物（VI）を酸化的環化反応に付すことにより目的化合物（I-1）を得ることができる。

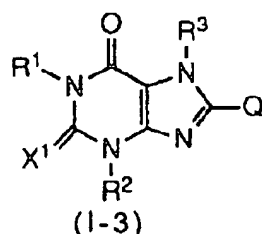
【0019】適当な酸化剤としては、例えば酸素、塩化第二鉄、硝酸セリウム（IV）アンモニウム、ジエチルア\*



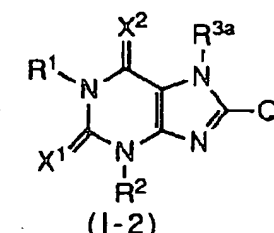
【0022】（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> およびQは前記と同義であり、R<sup>3a</sup>はR<sup>3</sup>の定義中、低級アルキルの場合を表わす）

工程7：上記した製造法で得られる（I-1）とアルキル化剤とを必要により塩基の存在下に反応させることにより化合物（I-2）を得ることができる。

【0023】適当なアルキル化剤としては、アルキルハ 40 ライド類、ジアルキル硫酸類、ジアゾアルカン類等が例示される。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等



（工程8）

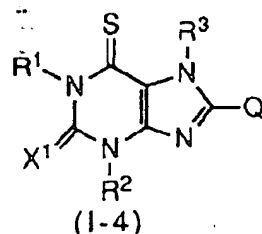


の水素化アルカリ金属およびナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなどがあげられ、反応は0～180℃で通常0.5～24時間で終了する。

【0024】化合物（I）においてX<sup>2</sup>が硫黄である化合物（I-4）は、次の反応工程に従い得ることができ

【0025】

【化6】



【0026】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$  および  $Q$  は前記と同義である)

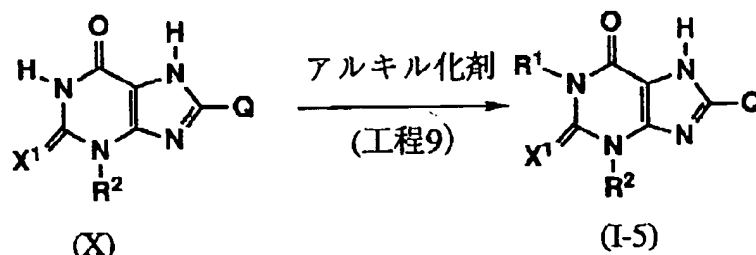
工程8：上記した製造法で得られる(1-3)〔化合物(1)において、 $X^2$  が酸素である化合物〕を適当なチオ化剤と反応させることにより、目的化合物(1-4)を得ることができる。チオ化剤としては五硫化リン等が例示される。反応溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の他に、より好まし\*

\*くはピリジン等が使用される。反応は50~180℃で行われ、通常10分~36時間で終了する。

【0027】化合物(1)において $R^3$  が水素、 $X^2$  が酸素である化合物(1-5)は、次の反応工程に従い得ることができる。

【0028】

〔化7〕



【0029】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$  および  $Q$  は前記と同義である)

工程9：上記した工程1~6の製造法に準じて得られる(X)と当量のアルキル化剤とを、必要により塩基の存在下に反応させることにより化合物(1-5)を得ることができる。

【0030】適当なアルキル化剤としては、アリルブロマイドあるいはプロパルギルブロマイド等のアルキルハライド類、p-トルエンスルホン酸プロパルギルあるいは、メタンスルホン酸アリル等のスルホン酸エステル等が例示される。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属およびナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が例示される。反応溶媒は、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が単独もしくは混合して用いられ、反応は室温から180℃で、通常10分~6時間で終了する。

【0031】上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物(1)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

【0032】また、化合物(1)およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。なお、化合物(1)の中には光学異性体が存在する

が、本発明はすべての可能な立体異性体およびそれらの混合物も包含される。化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、アデノシン受容体の $A_1$ 受容体に対し選択的に拮抗作用を示し、利尿作用および腎保護作用を有している。従って、化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、利尿剤および腎保護剤として有用である。

【0033】次に化合物(1)の薬理作用について試験例で説明する。

#### 試験例1 急性毒性試験

体重20±1gのdd系雄マウスを1群3匹用い、試験化合物を経口投与した。投与後7日後の死亡状況を観察し最小致死量(MLD)値を求めた。化合物1はMLD>300mg/kgであり、毒性が弱く幅広い用量範囲で安全に用いることができる。

#### 試験例2 アデノシン $A_1$ 受容体拮抗作用

Brunsらの方法〔Proc.Natl.Acad.Sci., 77, 5547(1980)〕に若干の改良を加えて行った。

【0034】モルモット大脳を、氷冷した50mMトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸(TrisHCl)緩衝液(pH 7.7)中で、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica社製)で懸濁した。懸濁液を遠心分離(50,000×g、10分間)し、得られた沈澱に再び同量の50mM Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。最終沈澱物に、100mg(湿重量)/mlの組織濃度になるように、50mM TrisHCl緩衝液を加え、懸濁した。この組織懸濁液をアデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織(Sigma社製)の存在下、37℃で30分間保温した。次いで、この組織懸濁液を遠心分離(50,000×g、10分間)し、得られた沈澱に、10mg(湿重量)/mlの濃度になるように、50mM TrisHCl緩衝液を加え、懸濁した。

【0035】上記調製した組織懸濁液1mlにトリチウムで標識したシクロヘキシルアデノシン( $^3H$ -CHA: 27キュリー/mmol; New England Nuclear社製)50μl

(最終濃度1.1nM)と試験化合物50 $\mu$ lを加えた。25℃、90分間静置後、ガラス繊維濾紙(GF/C;Whatman社製)上で急速吸引濾過し、ただちに氷冷した5mlの50mM Tris HCl 緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター(EX-H;和光純薬工業社製)を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカ

\*ウンター(Packard社製)で測定した。

【0036】試験化合物のA<sub>1</sub>受容体結合(<sup>3</sup>H-CHA結合)に対する阻害率の算出は、次式により求めた。

【0037】

【数1】

$$\text{阻害率(\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0038】(注)全結合量とは、試験化合物非存在下 10 $\mu$ M N<sup>6</sup>-(L-2-フェニルイソプロピル) アデノシン (Sigma社製) 存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。

での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、10 $\mu$ M N<sup>6</sup>-(L-2-フェニルイソプロピル) アデノシン (Sigma社製) 存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下で※

【0039】その結果を第1表に示す。なお、表中の阻害定数(K<sub>i</sub>値)は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

【0040】

【表1】

第 1 表

化合物 番 号	A <sub>1</sub> 受容体	
	阻害率(%) 試験化合物濃度 [10 <sup>-5</sup> /10 <sup>-4</sup> M]	K <sub>i</sub> (nM)
1	99/99	15

【0041】試験結果によれば、化合物1は<sup>3</sup>H-CHA結合(A<sub>1</sub>受容体結合)をほぼ完全に抑制した。

#### 試験例3 利尿作用

ウイスターラット(雄性;150~300g)を、摂食を遮断して18時間飢餓状態にした後使用した。試験化合物を試験ラットに経口投与し、尿を6時間採取した。実験は、1群ラット3匹とし、試験化合物当り3群について実施した。尿をメスシリンダーで計量し、尿中電解質★

★(Na<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>)を蛍光光度計(日立製775A)で測定した。

【0042】結果を第2表に示す。なお、表中のパラメーターはすべて薬物無処理のラットを対照として、比較して表わし、増加率を表示した。

【0043】

【表2】

第 2 表

化合物番号	投与量 (mg/kg)	尿量の増加 △(%)	Na <sup>+</sup> の排泄量 の増加△(%)	K <sup>+</sup> の排泄量 の増加△(%)	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
(対 照)	—	0	0	0	1.00
1	6.25	82	71	18	1.45
1	0.40	109	99	8	1.84
7メソリン <sup>※1</sup>	25	34	89	17	1.62
70キリ <sup>※2</sup>	25	75	64	57	1.07

※1 ザ・メルクインデックス第11版 76頁(1989)

※2 同書 674頁

【0044】試験結果によれば、化合物1はアミノフィリンあるいはフロセミドを上回る利尿作用を示した。

#### 試験例4 腎保護作用(グリセロール誘発腎不全モデル)

腎機能が低下し、体液の恒常性が維持できなくなった状

態が腎不全である。ラットにグリセロールを皮下または筋肉注射すると、尿細管障害を特徴とする急性腎不全が惹起されることが知られている[Can. J. Physiol. Pharmacol., 65,42(1987)]。

【0045】ウイスターラット(雄性)を、摂水を遮断

して18時間後に使用した。試験化合物を腹腔内投与（投与量：0.1ml/100g）し、30分後ラットをエーテル麻酔し、背中の皮をつまんで50%グリセロール0.8ml/100gを皮下投与した。グリセロール投与24時間後、ラットをエーテル麻酔し、下行大動脈より5ml採血した。採血したサンプルは30分以上放置後、3000rpm、10分間遠心分離し、得られた血清中のクレアチニン量、尿素窒素量を共にオートアナライザー（オリンパスAU510）を用いて測定〔クレアチニンテスト（Jaffe法）、尿素窒素テスト（酵素法）、共にオリンパスAU500/550専用\*10

第 3 - 1 表

化合物番号	投 与 量 (mg/kg)	血清中クレアチニン量 (mg/dl)	
		対照群	試験化合物投与群
1	0.1	4.94 ± 0.05	2.41 ± 0.22 (***)
7ミノフィリン	10	2.03 ± 0.18	1.72 ± 0.07
フロセミド	10	3.22 ± 0.35	4.17 ± 0.41
正常対照	—	0.50 ± 0.02	—

(\*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $p < 0.05$ )

【0048】

【表4】

第 3 - 2 表

化合物番号	投 与 量 (mg/kg)	血清中尿素窒素量 (mg/dl)	
		対照群	試験化合物投与群
1	0.1	174.8 ± 4.0	78.6 ± 9.7 (***)
7ミノフィリン	10	46.2 ± 6.5	30.6 ± 2.0 (**)
フロセミド	10	110.7 ± 9.4	150.3 ± 13.7 (**)
正常対照	—	15.2 ± 0.9	±

(\*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $p < 0.05$ )

【0049】なお、試験結果について対照群と試験化合物群との間で統計処理（有意差検定Student's t-test ( $n = 8 \sim 10$ ））を行った。試験結果によれば、化合物1は0.1mg/kg腹腔内投与により、血清クレアチニン量および血清尿素窒素量の上昇を有意に抑制した（ $p < 0.001$ ）。一方、10mg/kg腹腔内投与により、アミノフィリンは弱い抑制傾向しか示さず、フロセミドは悪化傾向を示した。また、化合物1は、摘出腎臓の病理所見においても有意な改善傾向を示した。

\*試薬「片山」を使用するか、あるいはクレアチニン量、尿素窒素量を各々クレアチニン—テストワコー（Jaffe法）、尿素窒素テストワコー（ジアセチルモノオキシム直接法）（共に和光純薬社製）を用いて測定した。

【0046】他方、採血したラットの左側の腎臓を摘出し、ホルマリン入りのバイアルびんに入れた。同様に摘出した薬物無処理ラットの腎臓を対照として、病理所見用の試料とした。結果を第3表に示す。

【0047】

【表3】

【0050】化合物（I）またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使うことができる。本発明の製薬組成物は活性成分として、有効な量の化合物（I）またはその薬理上許容される塩を薬理上許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0051】経口服用形態にある組成物の調製において50は、何らかの有用な薬理的に許容しうる担体が使用でき



13

る。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

【0052】また注射剤の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、適当な溶解補助剤および懸濁剤を用いて溶液、懸濁液あるいは分散液として調製される。化合物(1)もしくはその薬理的に許容される塩の有効容量および投与回数、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当り、1~50mg/kgを3~4回に分けて投与するのが好ましい。

【0053】以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

【0054】

【実施例】

実施例1

1,3-ジアリル-8-(3-ノルアダマンチル)キサンチン(化合物1)

3-ノルアダマンタンカルボン酸1.65g(9.91ミリモル)をピリジン20mlに溶解させ、0℃で塩化チオニル0.80ml(10.8ミリモル)を滴下した。室温で1時間攪拌した後、再び0℃に冷却し、5,6-ジアミノ-1,3-ジアリルウラシル(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 336, 204(1987))2.00g(9.01ミリモル)の塩化メチレン20ml溶液を滴下した。反応液を更に1時間室温で攪拌を続けた後、減圧下濃縮し、水100mlに注入した。クロロホルム30mlで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:2%メタノール/クロロホルム)で分離・精製し、6-アミノ-1,3-ジアリル-5-(ノルアダマンタン-3-カルボニルアミノ)ウラシル2.44g(収率73%)を不定形状物質として得た。

【0055】NMR(90MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.41(1H, brs), 6.20~5.10(8H, m), 4.80~4.45(4H, m), 2.

14

76(1H, t), 2.50~1.50(12H, m)

上記化合物2.29g(6.19ミリモル)に2規定水酸化ナトリウム水溶液27mlおよびジオキサン14mlを加え1時間加熱還流した。冷却後、濃塩酸で反応液を中和し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をイソプロパノール-水から再結晶し、化合物1を1.55g(収率71%)白色板状晶として得た。

10 【0056】融点: 202.0~204.3℃

元素分析(%): C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

計算値; C 68.16, H 6.86, N 15.89

実測値; C 68.20, H 6.97, N 15.63

IR(KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3190, 2940, 1704, 1658, 1651, 1550, 1498

NMR(90MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6.30~5.70(2H, m), 5.60~5.00(4H, m), 4.90~4.60(4H, m), 2.80(1H, t), 2.55~1.50(12H, m)

MS (m/e): 352 (M<sup>+</sup>)

20 【0057】実施例2

3-アリル-8-(3-ノルアダマンチル)-1-プロパルギルキサンチン(化合物2)

参考例1で得られる3-アリル-8-(3-ノルアダマンチル)キサンチン1.10g(3.21ミリモル)をジメチルホルムアミド32mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム257mg(6.42ミリモル)を加えた。室温で30分間攪拌後、プロパルギルプロマイド0.25ml(3.36ミリモル)をゆっくりと滴下した。室温で4時間攪拌後、得られた反応液を水300mlに注入した。反応液を1規定塩酸で中和後、クロロホルム50mlで3回抽出し、有機層を水で2回ついで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒:40%酢酸エチル/ヘキサン)で分離・精製した後、得られた粗結晶をジメチルスルホキシド-水から再結晶し、化合物2を110mg(収率23%)白色粉末として得た。

【0058】融点: 256.3~257.1℃

元素分析(%): C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

計算値; C 68.55, H 6.32, N 15.98

40 実測値; C 68.62, H 6.45, N 16.05

IR(KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1700, 1659, 1649, 1548, 1496

NMR(270MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 11.58(1H, brs), 6.10~5.90(1H, m), 5.45~5.20(2H, m), 4.90~4.70(4H, m), 2.80(1H, t), 2.50~1.90(8H, m), 1.80~1.60(5H, m)

MS (m/e): 350 (M<sup>+</sup>)

【0059】参考例1

3-アリル-8-(3-ノルアダマンチル)キサンチン

3-ノルアダマンタンカルボン酸3.22g(19.4ミリモ

15

ル)をピリジン80mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル1.54 ml (21.1ミリモル)を滴下した。室温で50分間攪拌した後、1-アリル-5,6-ジアミノウラシル(米国特許2,673,848号公報)3.21g (17.6ミリモル)を氷冷下ゆっくりと加えた。室温で2時間攪拌後、得られた反応液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール(5:1)で5回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣に、ジオキサン30mlおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、30分間加熱還流した。冷却後、反応液を1規定塩酸で中和後、クロロホルム50mlで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表記化合物を4.92g(収率90%)淡黄色板状品として得た。

【0060】融点: >270℃(エタノール-水より再結晶)

元素分析(%):  $C_{17}H_{20}N_4O_2$

計算値: C 65.36, H 6.45, N 17.93

16

実測値: C 64.98, H 6.72, N 17.86

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1685, 1648, 1643, 1498, 1425

NMR(90MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 12.10(1H, brs), 7.20(1H, s), 6.20~5.65(1H, m), 5.45~5.05(2H, m), 4.80~4.45(2H, m), 2.71(1H, t), 2.55~1.50(12H, m)

【0061】製剤例1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

【0062】

10 化合物1	20mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぶん	30mg
ポリビニルアルコール	3mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

【0063】

【発明の効果】本発明によれば、アデノシン $A_1$ 受容体に対し選択的に拮抗作用を示し、利尿作用および腎保護作用を有する新規キサンチン誘導体が提供される。